



Niet-technische samenvatting 20197464

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	Ontwikkeling van een werkzaam en veilig combinatie implantaat voor de behandeling van glaucoom (verhoogde oogdruk).
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	glaucoom filtratie chirurgie, anti-fibrose medicatie, drainage shunt,

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	<input type="checkbox"/> Fundamenteel onderzoek
	<input checked="" type="checkbox"/> Translationeel of toegepast onderzoek
	<input type="checkbox"/> Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	<input type="checkbox"/> Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	<input type="checkbox"/> Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	<input type="checkbox"/> Hoger onderwijs of opleiding
	<input type="checkbox"/> Forensisch onderzoek
	<input type="checkbox"/> Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Wereldwijd lijden in 2020 naar verwachting 76 miljoen mensen aan glaucoom (verhoogde oogdruk), oplopend tot 112 miljoen in 2040. Bij overlijden zullen ongeveer 25% van deze patiënten aan een oog, en 10% aan beide ogen blind zijn geworden, ondanks behandeling. Glaucoom is daarmee de belangrijkste oorzaak van blindheid wereldwijd. Behandeling gebeurt in eerste instantie met oogdruk verlagende medicatie (vooral druppels). Indien deze behandeling onvoldoende is volgt een chirurgische ingreep. De huidige standaard chirurgische ingreep (trabeculectomie) is al 50 jaar oud. Hierbij wordt een klein afvoertje gemaakt om oogvocht af te voeren en de oogdruk te verlagen. Een groot probleem van deze operatie is littekenvorming, waardoor de operatie faalt. Een bestaand alternatief is het plaatsen van een kunststof oog implantaat. Dit bestaat uit een siliconen slangetje en plaatje. Helaas leidt ook deze behandeling in ongeveer 10% niet tot de gewenste oogdruk daling, veelal door littekenweefsel/afkapseling van het implantaat. Bovendien kennen beide standaardmethoden veel korte en lange termijn complicaties (o.a. te hoge/lage oogdruk,
---	---

slechter zien, infecties, hoornvliesproblemen, bloedingen) waardoor intensieve nazorg noodzakelijk is. Nieuwere behandelingen (minimaal invasieve glaucoom chirurgie) met kleinere slangetjes/buisjes/implantaatjes, die mogelijk veiliger zijn, komen nu langzaam op de markt, maar leiden helaas in de meerderheid van de gevallen nog niet tot een voldoende lage oogdruk, ook niet als ze gecombineerd worden met toediening van mitomycine C (een antibioticum dat vermeerdering van cellen belemmert en littekenvorming moet tegengaan). Voor patiënten met gevorderd glaucoom, glaucoom bij andere oogandoeningen (secundair glaucoom) of voor heroperaties zijn ze niet geschikt.

Daarom werken wij, samen met andere academische en industriële partners, aan de ontwikkeling van een nieuw, minimaal invasief combinatie implantaat met nieuwe eigenschappen die littekenvorming minimaliseren en drainage optimaliseren.

- 3.2 Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?
- Dit onderzoek zal ons de volgende kennis opleveren:
- Door middel van een bestaand glaucoom chirurgie konijnen model willen we nieuwe kennis verkrijgen omtrent de vorming van littekenweefsel na de implantatie van een microshunt.
 - Hoe het materiaal, ontwerp en oppervlakte van het implantaat bijdraagt aan het reguleren van de oogdruk.
 - of het mogelijk is om de gewenste 'flow' en daarmee de gewenste oogdruk te verkrijgen
 - of de medicatieafgifte via het bio degraderende deel van het combinatie implantaat kan worden toegepast
 - of de combinatie van deze behandeling zorgt voor geen of minder littekenvorming.
- Naar verwachting zal deze gecombineerde behandeling veel effectiever en minder belastend zijn voor de patiënt. Ook zal de behandeling naar verwachting kostenbesparend zijn omdat er minder nazorg en complicaties zullen zijn.
- 3.3 Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?
- We zullen maximaal 1042 konijnen te gebruiken.
- 3.4 Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?
- De dieren zullen onder narcose worden geopereerd, en krijgen uiteindelijk een combinatie implantaat bestaande uit 1. een drainage deel met een buisje, en 2. een langzaam biodegraderend ("oplossend") deel voor gereguleerde afgifte van mitomycine C, in het oog geplaatst. Voordat het combinatie implantaat wordt toegepast, worden de twee delen eerst afzonderlijk onderzocht. Na de operatie krijgen de dieren nog enkele dagen pijnbestrijding en oogdruppels, op dezelfde wijze als dat bij patiënten gebeurt. Om de werking van het implantaat (of implantaatdeel) te kunnen beoordelen, worden dezelfde onderzoeken als bij patiënten uitgevoerd (zoals oogdrukmetingen en oogscans), en zal na afloop het dier uiteindelijk worden gedood om het oog te kunnen beoordelen op littekenvorming.
- 3.5 Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?
- De dieren die een operatie ondergaan, zullen matig ongerief ondervinden door het bijkomen uit de narcose. Daarnaast zullen ze naar verwachting mild ongerief ondervinden door het operatiewondje (bij patiënten mild ongerief omdat het een klein wondje is, pijnstilling is zelden nodig). De dieren zullen ook matig ongerief ondervinden bij het bloed prikken, en mild ongerief vanwege stress door het vasthouden van het dier om het te kunnen onderzoeken. Het cumulatieve ongerief is matig voor alle dieren.
- 3.6 Wat is de bestemming van de dieren na afloop?
- De dieren worden na afloop geofferd om de ogen histopathologisch te kunnen beoordelen.

4 Drie V's

- 4.1 **Vervanging**
- Een belangrijk deel van het onderzoek (met betrekking tot de functionele eigenschappen van de te testen implantaat prototypen) zal eerst met proefdiervrije

Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.

methoden verricht worden, zoals weefselkweken en materiaalonderzoek. De uiteindelijke functionaliteit van dit combinatie implantaat kan slechts worden onderzocht in een volledig werkend oog (met oogvocht, tranen en bloedvaten). Proefdierkundig onderzoek is daarom noodzakelijk en bovendien wettelijk verplicht om de werkzaamheid en veiligheid van het implantaat te kunnen onderzoeken. Het konijn heeft ogen die qua vorm en grootte en functie sterk lijken op menselijke ogen, waardoor het een veelvuldig gebruikt diersmodel is voor oogheelkundig onderzoek. Hierna kan "first in man" onderzoek geïnitieerd worden.

4.2 Vermindering

Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

Er is gebruik gemaakt van de kennis van de onderzoeksgroep, resultaten uit het verleden en een berekening om de aantallen dieren voor het onderzoek te berekenen. Deze aantallen komen overeen met gegevens die vermeld worden in de literatuur. We zullen gebruik maken van een gefaseerde studieopzet, Opgebouwd uit verschillende go en no go momenten zodat er geen proefdieren onnodig worden ingezet.

4.3 Verfijning

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

Het konijn heeft ogen die qua vorm, grootte en functie sterk lijken op humane ogen. Daardoor wordt het veelvuldig gebruikt voor oogheelkundig onderzoek. Verder is het konijn een zeer geschikt model voor glaucoom onderzoek; het konijn wordt al sinds de jaren 80 gebruikt als glaucoomfiltratiemodel door de sterke fibrotische reactie die ze opwekken bij wondgenezing. Aangezien we juist naar fibrose en littekenvorming bij wondgenezing kijken maakt dit het konijn het meest geschikte diersmodel voor de huidige studie.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

Uitsluitend getrainde, competente onderzoekers zullen de operaties uitvoeren, waardoor de kans op operatie-gerelateerde complicaties tot een minimum wordt beperkt. De zeer ervaren glaucoomchirurg die in het ziekenhuis de patiënten opereert heeft de leiding over het onderzoeksproject en zal de onderzoekers die de konijnen opereren hiervoor opleiden en intensief begeleiden. Daarnaast zal een dierenarts de konijnen tijdens het onderzoek begeleiden en de narcose en de pijnmedicatie voorschrijven. Operaties worden onder volledige narcose uitgevoerd. Konijnen krijgen perioperatief pijnmedicatie. De konijnen worden in groepen gehuisvest. Welzijn wordt postoperatief (dagelijks/om de dag) geëvalueerd door de onderzoeker (evt. i.o.m. de dierenarts) om evt. het bereiken van het humaan eindpunt tijdig te kunnen constateren.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

26 juli 2019

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee

